



## 北卡罗来纳大学John B. Buse访谈： 关于糖尿病的进展



如果在阅读完最新的经济新闻之后，你想找一个令人愉快些的栏目，*Science Watch*不建议你阅读近来关于全球范围内糖尿病发生率和死亡率的报道。根据2011年9月在里斯本举行的欧洲糖尿病研究学会大会所发布的计算结果，全球有超过3.6亿人罹患糖尿病，并且每年有将近500万人死于该病——平均每7秒钟有一名患者死亡。在美国，已诊断和未诊断的糖尿病的患病率已从1970年的2%增长到现在的8%，增加了3倍。

如果说在这方面有什么好消息的话，那就是随着对糖尿病本身理解的深入，对糖尿病的治疗有了明显的提升。北卡罗来纳大学教堂山分校的John B. Buse是该领域最有影响的临床研究学者之一。

根据最近更新的汤森路透热点论文数据库，最近2年内Buse已经贡献了7篇糖尿病研究的论文，目前已获得很高的引用次数。其中包括2009年7月以来发表的两篇关于糖尿病新药利拉鲁肽的报道。

其中一篇发表在*Lancet*(J.B. Buse, *et al.*, 374[9683]: 39-47, 2009)，迄今为止已被引用近170次，而另外一篇发表在*Diabetes Care* (B. Zinman, *et al.*, 32[7]: 1224-30, 2009)，已经有120次引用。最近10年，Buse已经发表了单篇被引超过100次的论文20篇。同期，他作为共同作者发表的2篇文章，单篇被引超过1 000次——其中包括来自ACCORD

试验的研究结果(控制糖尿病中心血管风险的手段)，发表在2008年7月的*New England Journal of Medicine*，有多达1 200次的引用(见表1中的论文#1)。

Buse, 53岁，1979年在新罕布什尔州的达特茅斯学院获得了学士学位，之后于1986年在杜克大学分别获得了生理学/免疫学临床医学博士和哲学博士学位。在杜克学习期间，他在波士顿的Joslin糖尿病中心做了博士前研究。1986年，Buse在芝加哥大学开始工作，在被任命为医学系教师之前，先后历经实习医生、住院医师、高级住院医师、主治医师。1994年，他来到北卡罗来纳大学医学院，成为内分泌和代谢专业的全职教授，同时也是内分泌专业主任，临床研究执行副院长。

Buse 在位于教堂山的北卡罗来纳大学的办公室接受了*Science Watch*的采访。

**记者：您从事糖尿病临床研究20多年了，这个时期有关糖尿病的研究和治疗发生了怎样的变化？**

与1989年我开始糖尿病研究相比，如今的治疗手段发生了巨大的变化。那时，尚未证实控制血糖可以改善视网膜病变、肾脏病、神经疾病、心脏疾病等疾病，唯一可用的药物是磺酰脲类药物(当时第二代药物还属新药)，常规使用的胰岛素是动物胰岛素。现在我们有了更好的磺酰脲类药物，更好的胰岛素以及大约其他10类药物可用于2型糖尿病治疗。

同样，那时，糖尿病保险计划并没有涵盖教育、血糖监控及相关用品，对于防止或者延缓并发症，干预手段很少。现在我们对于早期并发症进行筛查，目的就是通过干预来防止疾病的进展。1992年，基本上我们能做的就是将病人送到盲人协会学习使用白色导盲棍或者导盲犬。我们也会将患者送到医院进行截肢。我清楚



记得，刚参加工作时，每一天的每一分钟，都能看到坐在轮椅上的肢残患者或者使用导盲犬或白色导盲棍的患者，而现在我已经记不清最后一次在门诊中心见到他们的情景了，因为这都是很多年前的事了。

**记者：你是ACCORD试验的共同作者，当该试验结果表明强化血糖控制对于死亡率没有任何益处时，引起了学术界和新闻界的很大兴趣。你对于ACCORD的结果如何看呢？**

我认为人们误解了ACCORD的结果。这根本上不是一个证实在糖尿病护理中，血糖控制、血压控制和血脂控制有效性的试验，而实际上是在证实21世纪的糖尿病治疗是个什么情况。血压控制，血脂控制以及血糖控制的价值在许多之前的研究中已经得到了证实。

20世纪90年代后期，当我们提出ACCORD项目建议时，我们开始思考不断发展的技术是否可以获得更低的目标血糖、血压和血脂的可能性。因此，我们所探索的是与20世纪后期标准的血糖控制所获得的结果的比较，看看新的更低的目标血糖与获得的益处是否相关。

我认为，ACCORD的研究结果简单明了：通过将血糖降到比以前所建议的更低的数值，通过将血压降到比以前所建议的更低的数值，以及通过使用针对血脂的联合治疗，所有这些手段都未能降低患者可观的医疗费用及负担。因此，我们至少了解到，这些方式与试验前已经使用的治疗方式相比，并没有更好地改善糖尿病的预后。

另一方面，按照我们推荐了近10年的方法，我们在ACCORD试验中所获得的结果确实非常好。新心血管事件的发生率非常低——比预期的更低。我对于患者如此好的状况感到惊讶，至少那些得到很好治疗的患者基本上能够活到正常寿命而没有残疾等并发症发生。

**记者：您认为本世纪哪些最主要的进展将成为未来几年内标准的治疗？**

GLP-1受体拮抗剂，如艾塞那肽(商品名为Byetta)，第二代的药物利拉鲁肽(商品名为Victoza)，都是至今为止我们所拥有的最强的降低血糖的药物。在与其他药物的比较研究中，这些药物在降低血糖方面都优于或者不

逊色于比较药物，而且这些药物与体重降低有关，但不引发低血糖。同时这些药物对于血压和胆固醇的改善也有适度的效果。我们确认这些药物是革命性的，是能够改变生命的治疗方法。

**记者：当您使用具有降低血糖作用的GLP-1药物时，发生了什么情况？**

从广义上讲，这些药物至少有四方面的作用。其一是以葡萄糖依赖的方式刺激胰岛素的分泌——这意味着如果血糖低时，这些药物将不刺激胰岛素的分泌。另一方面是这些药物以葡萄糖依赖的方式降低胰高血糖素。之后这些药物在大脑中发挥作用提高饱感，从而降低食物摄取。作为这些药物的快速作用形式，Byetta看起来也会延缓胃肠排空，降低碳水化合物进入到血循环。再有就是已经有人提出，这些药物可能会降低或者延缓2型糖尿病中 $\beta$ 细胞缺陷的进展，而正是 $\beta$ 细胞缺陷使得糖尿病随着时间推移更加难以治疗，但是这种观点尚未获得完全肯定。研究者还提出，这些药物有心血管和神经保护作用，也许会降低心血管和中风的风险，这一数据在人类更好一些，但还未真正确定。

还有GLP-1拮抗剂类的药物，即所知的DPP4抑制剂。这些药物是片剂，能够降低机体本身产生的GLP-1的降解，因此能够导致更少的GLP-1的增加。这些药物并不是非常强效的降低血糖的药物，但是对于糖尿病，迄今为止，是耐受性最好的药片。并且，对于早期没有症状的疾病的治疗，药物的耐受性好是一种很重要的特征。

**记者：现在有疗效显著的新药进入临床吗？**

从药物研发的角度而言，另一类非常令人激动的治疗药物正在美国食品与药物管理局(FDA)的审核中，包括SGLT2抑制剂。这些药物在肾脏中发挥作用，正常情况下，在肾脏中，所有血液中的糖分被过滤到尿液中，之后机体回收其所需要的成分，如葡萄糖。SGLT2抑制剂能够阻断肾脏中的一种葡萄糖转运子，使机体排出葡萄糖。这是非常强效的降低血糖的药物，也与体重降低和血压的改善有关。这种药物的批准将建立一种治疗途径，即通过二甲双胍、GLP-1受体拮抗剂以及SGLT-2抑制剂三种工具来降低血糖和体重而不导



致低血糖。

**记者：糖尿病的发生率是逐渐增加的，您认为如何抑制这种情况呢？**

我们希望通过对有发生糖尿病风险的人群进行以社区为基础的筛查，进而能够进行生活方式的干预和/或者考虑尽早使用某些药物(例如二甲双胍等)治疗以延缓或者停止糖尿病的进展。事实证明，对每一个高风险发病患者予以治疗，花费是非常昂贵的。进行葡萄糖耐受测试也是很昂贵的，例如，要决定哪个高风险患者应该治疗，哪个不用治疗。对于糖尿病前期状态的患者进行识别以及干预所需的费用，医疗保险机构或者保险公司是否应该支付目前还未达成一致性的协议。这也许是一个错误。越早发现患者，我们就能做得越好，但真正的问题是我们到底希望多早发现患者？

如果糖尿病的症状是依赖于血糖的升高，那么更早地发现患者——更低的血糖水平——我们就能预防更多的下游问题。如果我们在患者血糖水平126时发现患者，如目前的指南中所建议的，我们也许能预防90%的进一步发展的问题，如果我们在血糖水平在100或110时发现患者，也许我们能够预防97%的问题。如果我们能够在血糖90时预防血糖的升高，也许我们就能防止99%的问题。但是，每降低一次筛选的临界值，需要进行治疗的患者就会增加数千万，而非数百万。不过，问题在于糖尿病的真正花费是并发症以及患者所需要的后续治疗。因此，如何确定临界点并不清楚。

**记者：您认为现在有什么具体的研究成果对糖尿病的治疗有很好的前景？**

可能并不与2型糖尿病完全相关，但确实适用并且令人激动：我指的是葡萄糖传感器的研发。现在我们能够实时测定血糖，并且，至少在理论上，将葡萄糖传感器连接到释放药物的泵上，将血糖控制在正常水平，从

根本上解决高血糖的问题。这最适用于1型糖尿病，该病的问题在于机体不能产生胰岛素。如果在传感器检测到高血糖时泵能够释放药物，当血糖正常时泵不释放药物，就会从根本上解决1型糖尿病的问题。这也适用于2型糖尿病，但是会非常昂贵，我们更倾向于选择其他治疗方法。尽管有这类传感器，但我们考虑的是释放药物而不是胰岛素——某些替代治疗，如GLP-1拮抗剂药物。

我认为令人激动的另外一个领域是成人干细胞——我们可以从患者体内得到产生胰岛素的无限量的细胞，并且将其回输到同一个患者体内，从而解决糖尿病的问题。这种方法对于处理2型糖尿病将非常成功。

**记者：您认为此刻研究人员应该关注什么？这个领域目前最需要什么？**

我们现在有如此多的手段，但是关于治疗糖尿病真正最好的手段是什么仍然不明确。希望随着电子医疗记录广泛的应用，可以找到更便宜的方法来进行大规模的人群研究以及人群随访研究，从而了解干预是如何应用的并且效果如何。因此我赞同那些提倡进行比较效益研究的研究者。

我们还需要进行健康服务研究，即如何将医疗用一种患者能够接受的并且愿意纳入到其生活中的方法进行传递。目的是提高患者的依从度，确保患者按时服药，并且确保患者能够采用有利于最佳预后的行为方式。我认为所有这些都非常重要。北卡罗来纳大学有一个领先的观念，认为医生和护士也许并非将教育和支持传递给慢性疾病患者如糖尿病患者的最佳途径。去医院看病是昂贵的，并且一年只能去2~6次，每次大约15分钟，这远远不够。也许患者间的交流与支持对控制糖尿病更有效，社区中那些患有糖尿病但是很活跃，且在生活以及糖尿病的治疗中很成功的患者可以给其他病友带来很多帮助。





表1 John B. Buser及其同事2002年以来发表的高引用论文(按引用次数由高到低排列)

排名	论文	被引次数
1	H.C. Gerstein等, 2型糖尿病中强化降血糖治疗的作用(Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes), New Engl. J. Med., 358(24): 2545-59, 2008.	1 218
2	S. Genuth等, 关于糖尿病诊断的随访报告(Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus), Diabetes Care, 26(11): 3160-7, 2003.	1 215
3	R. Kahn等, 代谢综合征: 开展严格评估的时机到来了. 来自美国糖尿病协会和欧洲糖尿病研究协会的联合声明(The metabolic syndrome: Time for a critical appraisal. Joint statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes), Diabetes Care, 28(9): 2289-2304, 2005.	830
4	D.M. Nathan等, 在2型糖尿病中的高血糖医学治疗: 对于起始治疗和调整治疗的一致性方法. 美国糖尿病协会和欧洲糖尿病研究协会的一致性声明(Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: A consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. A consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes), Diabetes Care, 32(1): 193-203, January 2009.	476
5	J.B. Buse等, 在使用磺脲类药物治疗的2型糖尿病患者中使用艾塞那肽(exendin-4)对血糖控制的作用(Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control over 30 weeks in sulfonylurea-treated patients with type 2 diabetes), Diabetes Care, 27(11): 2628-35, 2004.	471

来源: 汤森路透Web of Science®

翻译: 接英 审校: 马建华

科学新闻

在负折射率材料中观测到光学波段的逆多普勒效应

多普勒效应是指当观察者和光波源之间存在着相对移动时, 光波的频率会发生改变的现象。它在航天光学、生物诊断学、气象学、航天雷达系统、速度和振动测试方面实现了比较完善的应用。1968年, 前苏联物理学家Veselago在理论上预言, 负折射率材料中存在违反直觉的逆多普勒效应。然而, 由于在这种材料中对频移的测量存在巨大困难, 大部分关于逆多普勒效应的研究被局限于理论预言和数值模拟上。在实验方面, 曾在非线性传输线中间接测量过1~2GHz的逆多普勒效应, 以及在声学材料中间接测量过1~3kHz的逆多普勒效应。光学波段的逆多普勒频移利用光纤布拉格光栅在一个声光转换模块中得到演示。上海理工大学光电信息与计算机工程学院耿涛研究组与澳大利亚Swinburne工业大学Min Gu研究组等合作, 通过在具有负折射系数的光子晶体棱镜中折射波长为10.6μm的激光束, 首次实验观测到了光学频段的逆多普勒频移。相关研究论文发表在2011年4月*Nature Photonics*[5(4):239-245]上。

A<sub>x</sub>Fe<sub>2</sub>Se<sub>2</sub>型铁基超导体具有无节点超导能隙

配对对称性是超导体的基本属性。对于铁基高温超导体, S波配对对称性已经得到越来越多的实验和理论支持。更为特别的是, 超导序参量在一个特征费米面周围具有一个各向同性的S波类型, 但在位于中心的空穴费米面和位于四周的电子费米面之间存在相反的特征。复旦大学应用表面物理国家重点实验室封东来研究小组与合作者, 利用角分辨光电子能谱仪研究了新型铁基超导体A<sub>x</sub>Fe<sub>2</sub>Se<sub>2</sub> (A=K, Cs)(其超导相变温度约30K)的低能电子结构。他们发现A<sub>x</sub>Fe<sub>2</sub>Se<sub>2</sub>在所有的铁基超导体中具有最重的电子掺杂。他们在四周观测到了大的电子费米面, 它具有几乎各向同性的超导能隙(约10.3meV), 而在中心附近没有空穴费米面。这表明带间散射或费米面嵌套对于铁基超导体这种非常规超导来说并不是必要的。因此, 很多弱关联理论提出的用带间散射引起S配对对称性的信号改变来描述超导态将变得不再适用, 而更传统的S波配对则可能是一个更好的描述。相关研究论文发表在2011年4月*Nature Materials*[10(4):273-277]上。